Revista Cubana de Medicina, Vol. 60, No. 4 (2021)

Respuesta inmune y vírica en el espacio exterior

Immune and viral response in outer space

Sobre los autores:

0000-0002-7512-445X Saavedra-Torres, Jhan Sebastián [1] *

0000-0001-7670-4336 Muñoz Gallego, Flor de María [1]

0000-0003-4701-551X Pinzón Fernández, María Virginia [1]

0000-0003-0834-3385 Zúñiga-Cerón, Luisa Fernanda [1]

[1] Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Notas de los autores:

*Autor para la correspondencia:

jhansaavedra@unicauca.edu.co (mailto:jhansaavedra@unicauca.edu.co)

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Jhan Sebastián Saavedra Torres, Luisa Fernanda Zúñiga Cerón, Flor de María Muñoz Gallego, María Virginia Pinzón Fernández: Conceptualización, análisis formal, metodología y redacción del borrador original.

Flor de María Muñoz Gallego: Curación de datos.

Licencia:

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

ver los permisos de esta licencia (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Este documento tiene como objetivo principal exponer los riesgos que pueden presentar los astronautas en el sistema inmunitario durante un viaje espacial. Mediante la revisión de la base de datos de la *National Aeronautics and Space Administration* (NASA), se han elucidado estudios que demuestran que, durante la estancia en la estación espacial, se disminuye la respuesta celular inmune del organismo para responder ante los virus latentes de cada cuerpo humano.

Cuando se relaciona este sistema con los vuelos espaciales de larga duración, [1,2,3] se evidencia como la concentración de ciertas citoquinas en el plasma de un astronauta puede ser considerado un indicador de cambios fisiológicos en vivo del sistema inmunológico. [4] Los efectos de la microgravedad en el cuerpo se han transformado en un tema clave de investigación enfocado en el sistema inmunitario. La salud y el bienestar de los viajeros espaciales es estimado como prioridad para las organizaciones encargadas, el Laboratorio de Inmunología del Centro Espacial Johnson de la NASA investiga los efectos del vuelo espacial. [5,6]

El Laboratorio de Inmunología del Centro Espacial Johnson tiene datos que sugieren que la supresión del sistema inmunitario que se produce durante los vuelos espaciales es causada por la radiación y el estrés. [5,6] Se han observado muestras de plasma sanguíneo de las astronautas tomadas antes, durante y después de realizar sus vuelos espaciales. Se reporta que la distribución de células inmunitarias en la sangre se mantiene, cuantitativamente, sin cambios durante misiones cortas, a diferencia de las misiones de periodos prolongados en donde se evidencia una depresión celular y del sistema inmunitario que impide

la producción de respuestas adecuadas contra amenazas externas similares a las cuantificadas en el retorno a la tierra. [7]

La correlación y descubrimientos que realiza la NASA permitirá en el futuro contribuir y hacer posible la exploración del espacio profundo sin preocuparse por los efectos de la radiación en los largos viajes, e incluso tener tratamientos para los astronautas afectados. [5, 6]

Durante el vuelo espacial se inducen muchos tipos de cambios ambientales y factores estresantes, cada factor puede alterar, directamente, el número y las funciones de las células inmunitarias a través de mecanismos individuales. Además de los efectos directos, los factores estresantes asociados a los vuelos espaciales aumentan los niveles de hormonas del estrés mediante la activación de los ejes hipotalámico-pituitario-adrenal y simpático-adrenal-medular. Dado que se sabe que estas hormonas del estrés afectan a las células inmunitarias, la modulación del sistema inmunitario por los vuelos espaciales puede deberse en parte a estos factores humorales. [8]

Variables como la alteración de los ciclos de sueño y vigilia sumados al aislamiento espacial, [9] podrían ser otra de las causas que afectan el sistema inmunitario de los miembros de la tripulación con posterior inmunosupresión espacial. [9, 10] La fisiología médica tiene estudios que resaltan que, en tiempos de estrés fisiológico y psicológico, los virus latentes pueden reactivarse; con activación de rutas moleculares evasivas que pueden causar enfermedades en una persona. [11, 12, 13] El aumento de los niveles de hormonas del estrés reduce la respuesta inmune, específicamente, la respuesta inmunológica celular, [11, 13] lo que permite la proliferación de virus latentes y enfermedades a una etapa posterior a la misión espacial. [11, 12, 14]

La inmunodepresión durante los vuelos espaciales permite la reactivación de virus herpes en las tripulaciones, infecciones por *pseudomonas aeruginosa*, infecciones micóticas por Candida y agentes virales frecuentes en todas las misiones. Dado a condiciones de microgravedad favorece la apoptosis de linfocitos T, lo que disminuye su número.

Igualmente, genera disminución del interferón e, interleuquina 2, y TNF-α, lo que reduce su respuesta a los antígenos víricos y bacterianos. [12]

Actualmente, se ha registrado que un 53 % de los astronautas en cortos viajes de transbordadores espaciales, y 61 % de las misiones más largas de la ISS evidenció la presencia de tres virus de herpes importantes. El virus de Epstein-Barr (VEB) reactivado antes, durante y después, y el virus de la varicela zóster reactivado durante y después (VZV) se registraron en saliva y el citomegalovirus (CMV) reactivado antes y después se registró en muestras de orina. [14, 15]

Existen datos que resaltan que la reactivación del virus de Epstein Barr, citomegalovirus, varicela zoster en astronautas, es más frecuente que cualquier otro virus al que sean susceptibles, en palabras claras por los informes, se puede decir que un astronauta puede activar estos tres virus más rápido que el de la gripa. [13, 14] El virus de Epstein-Barr es un virus altamente infeccioso, es por ello que estudios terrestres en análisis sanguíneos de astronautas, describen que se mantiene latente en los linfocitos tipo B, predisponiendo a los astronautas a reactivarlo posviaje. [15] Por lo general después del vuelo espacial, se ha encontrado aumentos en la replicación lítica aguda en rangos de 8 a 64 veces más en los anticuerpos contra el antígeno temprano del virus de Epstein-Barr, además, el aumento de títulos altos de anticuerpos contra el virus en los astronautas meses después de estar en la tierra se refleja más en el género femenino. [11, 12, 13, 14]

Otro de los virus que aqueja a los astronautas en reactivarse posvuelo espacial es el citomegalovirus. Existen informes médicos, en los cuales el análisis de la orina de los astronautas presenta reactivado el virus. Se reportó, por ejemplo, en una muestra poblacional de 71 astronautas, donde el 27 % de ellos tenían aumentos en los títulos de anticuerpos de citomegalovirus en su orina en comparación con los valores de referencia, también se confirmó que los anticuerpos de IgG en plasma, aumentaron significativamente en comparación con los astronautas que no reportaron el virus en la orina. [7, 15, 16]

Sorprende comprobar que el número de copias del material viral en pacientes y astronautas aumenta, significativamente, en estados de estrés e

inmunosupresión, teniendo una actividad celular del sistema inmunitario débil o nulo. [17, 18]

Las respuestas de estrés asociada con los viajes espaciales condicionantes de la reactivación del virus incluyen la activación del hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el eje simpático-suprarrenal. El cortisol y la dehydroepiandrosterone (DHEA) pueden afectar la regulación de la inmunidad celular dando como resultado la reactivación de los virus latentes. El cortisol es antiinflamatorio e inmunosupresor, pero la DHEA es un antagonista importante del cortisol. Por esa razón, la proporción molar de cortisol a DHEA es un indicador importante de la regulación inmunitaria. Conjuntamente, las células naturales killers (NK) son efectores del sistema inmunitario innato, y su función y fenotipo son importantes para la inmuno vigilancia de infecciones virales latentes. Estas respuestas a la reactivación de los virus del herpes pueden ser asintomáticas, debilitantes o incluso colocar en peligro de muerte al tripulante. [16]

Al analizar los niveles de citoquinas en plasma en el contexto de la propagación del virus existe una conexión entre la eliminación del virus y los niveles de citoquinas (pro y antiinflamatorias) significativamente elevados (IL-1α, IL-6, IL-8, IFNγ, IL-12p70, IL- 4, IL-10, IL-13, eotaxina e IP-10). La reactivación viral es evidente a través del desprendimiento de ADN viral en los fluidos corporales de los astronautas, y la carga viral solo incrementa con la prolongación del tiempo en el espacio. Cuando se reactiva más de un virus al tiempo, se genera una reactivación viral no controlada con compromiso local acompañado de complicaciones sistémicas, con posible pérdida permanente de visión y audición lo cual generaría repercusiones en el ámbito laboral. [17, 18]

Los reportes donde la producción de IL-2 en astronautas se ve afectada en mayor medida al regresar a la tierra; [19] especialmente, las células CD4 + capaces de producir IL-2. [17, 20]

La IL-2 actúa como factor de crecimiento de los linfocitos T, [17, 21] induce todos los tipos de subpoblaciones de linfocitos y activa la proliferación de linfocitos B. También regula la respuesta inmunitaria, interviene en la reacción inflamatoria estimulando la síntesis de interferón, induce la liberación de IL-1, TNF-alfa y TNF-beta. La IL-2 es necesaria para el establecimiento de la memoria inmunitaria celular. [18, 21]

Cabe señalar que en el espacio exterior la producción de la IL-6, que es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria se reduce dramáticamente. [23, 24, 25] Esto no lo explica todo, la producción de otra citocina proinflamatoria como lo es la IL-10 tiene evidencia clara donde se reduce sus concentraciones durante un vuelo espacial; [25, 26, 27] pero la producción de la IL-8 que es de naturaleza proinflamatoria se incrementó, drásticamente, durante el vuelo. Esto quiere decir en una hipótesis científica que los procesos de señalización del sistema inmunitario carecen como vía de protección ante agentes infecciosos latentes en el espacio; por eso mismo se debe cuidar a los astronautas con barreras y esterilización ante un viaje. [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28]

Si se tiene en cuenta a los mitógenos, que son los factores que actúan en el ciclo celular estimulando la división celular; en el espacio exterior, son parte de la respuesta de por qué hay debilidad en la actividad y proliferación celular en el espacio exterior, y es porque existen reducciones significativas en la producción de estas sustancias durante un viaje espacial de larga duración, teniendo esta desventaja durante los 6 primeros meses, después se logra ver que mayor a los 6 meses de estancia en el espacio los astronautas se adaptan y aumentan lentamente su actividad inmune, en busca de normalizar sus acciones inmuno proliferativas y protectoras ante los virus latentes en el cuerpo. [17, 22]

La investigación en el campo de medicina espacial aporta nuevas metodologías de estudio para comprender los mecanismos asociados a los diversos procesos virales que se reactivan bajo condiciones de estrés. Es importante reconocer la función que tiene el virus del herpes en los viajes espaciales porque de esta manera se evitan futuras complicaciones asociadas a procesos de inmunodepresión durante los futuros viajes espaciales. Se deben continuar los estudios en el campo para poder lograr un manejo integral de la infección tratando desde las entidades asociadas y posibles desencadenantes hasta mecanismos que agudizan el proceso activo.

Los estudios describen que el estrés y la falta de gravedad en los astronautas son factores de riesgos determinantes para generar disminución de citocinas y

actividad celular del sistema inmunitario, antes, durante y después de una misión espacial de larga o corta duración.

Agradecimientos

Los autores estamos cordialmente agradecidos por la colaboración brindada por la Universidad del Cauca y el departamento de medicina interna por su gran motivación a los estudiantes para aprender y conocer acerca del universo de la investigación y producción.

Referencias bibliográficas

1. Townsend LW. Implications of the space radiation environment for human exploration in deep space. Radiat Prot Dosimetry. 2005;15:44-50.

2 . Muñoz Gallego F, Pinzón Fernández M, Zúñiga Cerón L, Mahecha Virgüez L, Saavedra-Torres J. Riesgos de ser un astronauta: héroes del espacio. Medicina. 2019[acceso 15/12/2020];41(1):47-62. Disponible en: Disponible en: https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/1419 (https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/1419)

3 . Carrillo Esper R. Medicina espacial. 1ra. ed, Academia Nacional de Medicina de México; 2016.

4. Graebe A, Schuck EL, Lensing P, Putcha L, Derendorf H. Physiological, pharmacokinetic, and pharmacodynamic changes in space. J Clin Pharmacol. 2004;44:837-53.

5. Konstantinova IV, Rykova MP, Lesnyak AT, Antropova EA. Immune changes during long-duration missions. J Leukoc Biol. 1993;54:189-201.

6. Mehta SK, Cohrs RJ, Forghani B, Zerbe G, Gilden DH, Pierson DL. Stressinduced subclinical reactivation of varicella zoster virus in astronauts. Journal of Medical Virology. 2004;72:174-79.

7. Mehta SK, Stowe RP, Feiveson AH, Tyring SK, Pierson DL. Reactivation and shedding of cytomegalovirus in astronauts during spaceflight. J Infect Dis. 2000;182:1761-64.

8 . Akiyama T, Horie K, Hinoi E. How does spaceflight affect the acquired immune system? Microgravity. 2020[acceso 15/12/2020];14. Disponible en: Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41526-020-0104-1 (https://www.nature.com/articles/s41526-020-0104-1)

9. Mcphee JC, Charles JB. Human health and performance risks of space exploration missions: evidence reviewed by the NASA human research program. Houston: National Aeronautics and Space Administration; 2009.

10 . Chen S. Advances in Human Space Research - Lessons Learned and Future Directions. In: Donald K, editor. A Sponsored Supplement to Science: Human Performance in Space-Advancing Astronautics Research in China. Washington DC: AAAS Press; 2014. p. 2.

11. Pierson DL, Stowe RP, Phillips TM, Lugg DJ, Mehta SK. Epstein-Barr virus shedding by astronauts during space flight. Brain Behav Immun. 2005;19:235-42.

12 . Pierson DL, Stowe RP, Phillips TM, Lugg DJ, Mehta SK. Epstein-Barr virus shedding by astronauts during space flight. Brain, Behavior, and Immunity in press. 2005.

13 . Sonnenfeld G, Taylor GR, Kinney KS. Acute and chronic effects of space flight on immune functions. In: Psychoneuroimmunology, edited by Ader R, Felten DL, and Cohen N. San Diego: Academic Press, 2001:279-89.

14. Smith SM, Zwart SR, Block G, Rice BL, Davis-Street JE. The nutritional status of astronauts is altered after long-term space flight aboard the International Space Station. J Nutr. 2005;135:437-43.

15. Mehta SK, Tyring SK, Gilden DH, Cohrs RJ, Leal MJ, Castro VA, et al. Varicella-zoster virus in the saliva of patients with herpes zoster. J Infect Dis. 2008;197:654-57.

16. Matalka KZ, Abdul-Malik SM, Thewaini AJ. Academic stress-influence on Epstein-Barr virus and cytomegalovirus reactivation, cortisol, and prolactin. Lab Med. 2000;31:163-8.

17. Stowe RP, Pierson DL, Feeback DL, Barrett ADT. Stress induced reactivation of Epstein-Barr virus in astronauts. Neuro-immunomodulation. 2000;8:51-8.

18 . Brian Crucian. Alterations in adaptive immunity persist during long-duration spaceflight. NPJ Microgravity. 2015;1:15013.

19 . Crucian BE. Plasma cytokine concentrations indicate that in vivo hormonal regulation of immunity is altered during long-duration spaceflight. Journal of Interferon & Cytokine Research. 2014[acceso 15/12/2020];34(10). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4186776/ (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4186776/)

20 . Hughes-Fulford M, Chang TT, Martinez EM, Li C. Spaceflight alters expression of microRNA during T-cell activation. FASEB: Federation of American Societies for Experimental Biology Journal. J. 2015 [acceso 15/12/2020];29(12):4893. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4653058/ (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4653058/)

21. Chang TT, Walther I, Li C, Boonyaratanakornkit JB, Galleri G, Meloni MA, et al. The Rel/NF-?B pathway and transcription of immediate early genes in T cell activation are inhibited by microgravity. Journal of Leukocyte Biology. 2012;92(6):1133-1145.

22. Pierson DL, Stowe RP, Phillips TM, Lugg DJ, Mehta SK. Epstein-Barr virus shedding by astronauts during space flight. Brain Behav Immun. 2005;19:235-42.

23. Stein TP, Schluter MD. Excretion of IL-6 by astronauts during spaceflight. Am J hysiol. 1994;266:448-52.

24. Chapes SK, Morrison DR, Guikema JA, Lewis ML, Spooner BS. Production and action of cytokines in space. Adv Space Res. 1994;14:5-9.

25. Crucian BE, Stowe RP, Pierson DL, Sams CF. Immune system dysregulation following short- vs long-duration spaceflight. Aviat Space Environ Med. 2008;79:835-43.

26. Sonnenfeld G, Miller ES. The role of cytokines in immune changes induced by spaceflight. J Leukoc Biol. 1993;54:253-58.

27. Sonnenfeld G. Effect of space flight on cytokine production. Acta Astronaut. 1994;33:143-47.

28. Boonyaratanakornkit JB. Key gravity-sensitive signaling pathways drive T cell activation. The FASEB Journal. 2005;19:2020-22.

Historial:

» **Recibido:** 24/01/2021

» **Aceptado:** 11/03/2021

» **Publicado :** 01/12/2021